

Schmerzen ohne Ursache?

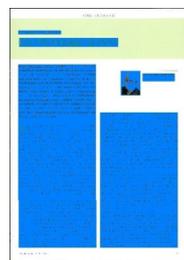
Das Fibromyalgie-Syndrom

Beim Fibromyalgie-Syndrom handelt es sich um einen klinischen Beschwerdekomples, bei dem multilokuläre Schmerzen in unterschiedlichen Körperbereichen im Vordergrund stehen und gleichzeitig keine ursächlich erklärende strukturelle Schädigungen oder biochemische Abweichungen von rheumatologischer, orthopädischer oder neurologischer Seite festgestellt werden können. In diesem ersten Teil des Beitrags werden die Grundlagen des Krankheitsbildes, die Epidemiologie sowie die Pathogenese unter besonderer Berücksichtigung der zentralen Sensitivierung besprochen, während ein zweiter Teil, der im Schwerpunkt der Januar-Ausgabe erscheinen wird, den prädisponierenden Faktoren, der Diagnostik und Therapie gewidmet sein wird.



Prof. Dr. med. Ulrich T. Egle
Kilchberg

Wenn beim Fibromyalgie-Syndrom auch keine ursächlich erklärende strukturelle Schädigungen oder biochemische Abweichungen von rheumatologischer, orthopädischer oder neurologischer Seite festgestellt werden können, bestehen oft zusätzliche weitere funktionelle und vegetative Beschwerden: funktionelle Herz- und Atembeschwerden, Colon irritabile, Dysmenorrhoe und Dysurie, Schlafstörungen, chronische Kopfschmerzen sowie Parästhesien, die keiner radikulären Ausbreitung entsprechen. Hinzu kommen bei den meisten Patienten eine allgemeine Ermüdbarkeit bzw. Erschöpfbarkeit sowie eine Verstärkung der Symptome durch Stress, Angst und körperliche Aktivität. Diese zusätzlichen Beschwerden wurden bereits in den 1980er Jahren beschrieben (1, 2) und wiesen insofern früh darauf hin, dass Probleme der Stressverarbeitung pathogenetisch bedeutsam sein könnten. Ursprünglich wurde die Diagnose «Fibromyalgie» (im deutschsprachigen Raum «generalisierte Tendomyopathie») von Rheumatologen eingeführt und dann gestellt, wenn nach sorgfältiger rheumatologischer Abklärung eine inflammatorische Verursachung der multilokulären Schmerzen ausgeschlossen werden konnte (1).

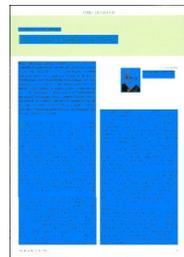


Vor genau 30 Jahren wurde von einer Arbeitsgruppe der Amerikanischen Rheumatologischen Gesellschaft (ACR) erstmals eine Operationalisierung der «Fibromyalgie» versucht, um die Erforschung der Entstehungsmechanismen zu intensivieren (3). Danach mussten die Schmerzen länger als 3 Monate bestehen und sich auf verschiedene Körperbereiche (Achsen skelett, rechte und linke Körperhälfte sowie oberhalb und unterhalb der Taille) verteilen. Darüber hinaus mussten von 18 vordefinierten 11 Sehnenansatzpunkten die Palpation bei festgelegter Druckstärke (mit dem Daumen) schmerzhaft sein (Tender Points). Diese sog. ACR-Kriterien, die ursprünglich nicht zur Definition eines umschriebenen Krankheitsbildes, sondern nur als Forschungskriterien gedacht waren, wurden ab Mitte der 1990er Jahre von Rheumatologen und Patientenorganisationen zunehmend wie «Definitionskriterien» gehandhabt. Schliesslich wurde das Störungsbild auch in das ICD-10 (M79.70) aufgenommen. Damit wurde die Fibromyalgie als eine rheumatologische Erkrankung interpretiert und klassifiziert, deren Zuständigkeit in der Behandlung in erster Linie beim Rheumatologen liegt.

Die Prüfung der Tender Points im Sinne der ursprünglichen ACR-Kriterien von 1990 wurde bereits 2003 von der ACR wieder zurückgenommen (4), ohne dass dies im deutschsprachigen Raum in der Praxis zu Veränderungen führte. Wissenschaftliche Studien hatten gezeigt, dass Tender Points in ihrer anatomisch definierten Ausschliesslichkeit diagnostisch nicht hinreichend reliabel sind. Grundsätzlich ist aber die erhöhte Druckempfindlichkeit der Tender Points (sowie natürlich auch an anderen Druckpunkten ausserhalb von Muskel-Sehnenansätzen) ein wertvolles klinisches Zeichen hinsichtlich einer insgesamt erniedrigten Schmerzschwelle (generalisierte Hyperalgesie).

2010 wurde von Wolfe et al mittels zweier Scores (*Widespread Pain Index* und *Symptom Severity Score*) eine neue Definition vorgeschlagen, welche auf die Tender-Points verzichtet und stattdessen das Ausmass der Schmerzlokalisationen des Patienten in definierten Körperregionen sowie die Berücksichtigung zusätzlicher Beschwerden zugrunde legt (5). Da dies jedoch zu einer ganz erheblichen Ausweitung der FMS-Diagnose führte (6), erfolgte 2016 eine Korrektur dieses Definitionsvorschlags, indem zusätzlich eine Mindestzahl von betroffenen Körperbereichen aufgenommen wurde (7).

Aufgrund dieser erweiterten Definition wird das Fibromyalgie-Syndrom (FMS) heute konsensbasiert als generalisierte Schmerzstörung verstanden, wobei die dominierenden Beschwerden im Bereich des muskuloskeletalen Apparates auf dem Mechanismus einer generalisierten Hyperalgesie basieren. Die zusätzlich in die Definition aufgenommenen neurokognitiven, vegetativen und



depressiven Symptome weisen ätiopathogenetisch auf eine Stresserkrankung hin. Stress und Schmerz stehen bei Fibromyalgie-Patienten in einer komplexen Wechselwirkung (8, 9), die am besten unter dem Gesichtspunkt der «stressinduzierten Hyperalgesie» beschrieben werden kann. Diagnostisch kommt einer rheumatologischen Ausschlussdiagnostik dabei eine grosse Bedeutung zu.

Epidemiologie

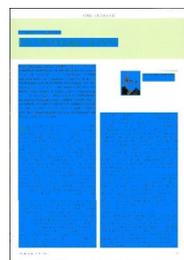
Unter Zugrundelegung der oben genannten ursprünglichen Definition von 1990, liegt die Prävalenz eines FMS bei 2 - 6% (10). Frauen sind im Vergleich zu Männern 20-mal häufiger betroffen (Mas et al 2008). Der Altersgipfel liegt in den meisten Studien zwischen dem 45. und 60. Lebensjahr. Ein Beginn bereits in der Kindheit ist selten (11 - 13).

Pathogenese

Biologische Parameter

Viele Jahrzehnte wurden immer wieder unterschiedliche morphologische oder metabolische Veränderungen als Ursache eines peripher nozizeptiven Geschehens in Betracht gezogen. Entsprechende Untersuchungen belegten jedoch dann, dass diese durch den mangelnden körperlichen Trainingszustand infolge eines Schonverhaltens bedingt sind (14). Eine strukturell bedingte muskuläre Verursachung eines FMS wurde bereits Mitte der 1990er Jahre ausgeschlossen (15). Ebenfalls gut gesichert ist, dass virale Infektionen keine erklärende Ursache für die Entwicklung eines FMS darstellen (16 - 23). Das Auftreten einer FMS infolge einer Borrelien-Infektion ist wissenschaftlich bisher ebenfalls nicht belegt (24), auch wenn nach solchen Infektionen zunächst durchaus für eine gewisse Zeit muskuloskeletale Schmerzen und Erschöpfung bestehen können. Differentialdiagnostisch ist vor allem eine Neuroborreliose in Betracht zu ziehen. Diese spricht jedoch auf eine antibiotische Behandlung an (25, 26).

Bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen (rheumatoide Arthritis, Lupus erythematoses, Sjögren-Syndrom) besteht hingegen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, gleichzeitig an einem FMS zu erkranken (27). Früher wurde deshalb zwischen einer primären und einer (im Zusammenhang mit einer rheumatischen Grunderkrankung auftretenden) sekundären Fibromyalgie unterschieden.



Serologische und immunologische Auffälligkeiten

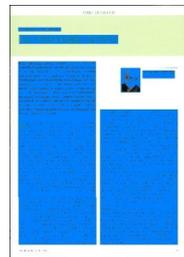
Bei der Suche nach spezifischen serologischen und biochemischen Auffälligkeiten wurde von zahlreichen Arbeitsgruppen eine ganze Reihe von verschiedenen Parametern im Serum und im Liquor mit dem Ziel untersucht, klinisch verwendbare «Marker» für FMS zu finden. Dies ist bis heute nicht gelungen. Von FMS-Patienten häufig berichtete Gewebeswellungen, v.a. in den Händen, können über die gefässdilatatorische Wirkung von Neuropeptiden (z.B. Substanz P) erklärbar sein. Erhöhte Werte von Substanz P werden heute als Ausdruck einer umfassenden psychischen Stressreaktion gesehen (28). Auch die Aktivierung verschiedener proinflammatorischer Zytokine (v.a. IL-6 und IL-8) und deren erhöhte Werte in Liquor und Serum (29 - 31) kann mit stressinduzierten neurogenen Entzündungsprozessen zusammenhängen, die neben Schlafstörungen eine verstärkte Schmerzempfindung induzieren können (32, 33). Die verstärkte Aktivierung proinflammatorischer Zytokine kann möglicherweise auch die bei einzelnen FMS-Patienten beobachtete «Small Fiber Neuropathie» erklären (28, 34).

Biologische Stressmechanismen

Hinsichtlich der Reagibilität des autonomen Nervensystems wurden vor allem Untersuchungen zur *Herzratenvariabilität* (HRV) durchgeführt, die für FMS-Patienten konsistent und reproduzierbar eine signifikante Verringerung im Vergleich zu Kontrollpersonen erbrachten (35 - 37) und möglicherweise als prädisponierender Faktor für ein FMS anzusehen sind (38, 39). Eine wesentliche Rolle bei der Aktivierung des autonomen Nervensystems wie auch der HPA-Achse ebenso wie der deszendierend-hemmenden Schmerzbahnen spielt Corticotropin Releasing Hormone/Factor (CRH/CRF) im Serum bzw. im Liquor (40 - 43).

Hinsichtlich der *Aktivierung der HPA-Achse* sind die Ergebnisse in den meisten Studien auffällig, d. h. eine Dysfunktion der HPA-Achse gilt heute als gesichert. Allerdings gehen die beobachteten Auffälligkeiten in gegensätzliche Richtungen: Einige Studien erbringen eine Über-, andere eine Unteraktivierung – darin spiegeln sich beim FMS unterschiedliche Krankheitsstadien wider (Übersicht bei 44).

Im EEG wurde im Schlaf ein Persistieren von Alpha-Wellen zu Lasten der für den erholsamen Tiefschlaf wichtigen Delta-Wellen bei FMS-Patienten beobachtet (45 - 47). Dies führt am nächsten Tag zu Symptomen eines nicht hinreichend erholsamen Schlafs. In prospektiven Studien waren Schlafprobleme ein Risikofaktor für die Entwicklung eines FMS (38, 48), welche Folge der verstärkten Aktivierung proinflammatorischer Zytokine sein können (49). Die zentrale Aktivierung von Glia-Zellen und die



Ausschüttung von Zytokinen (IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , BDNF) löst proinflammatorische Prozesse aus, welche über zentrale Sensitivierungsmechanismen zu einer Dysfunktion des Schmerz- und des Stresssystems führen und Schlafstörungen auslösen können (33, 50).

Zentrale Sensitivierung

All die genannten Mosaiksteine konnten in den letzten Jahren durch die Ergebnisse von Neurobildungsstudien zu einem zunehmend klareren pathogenetischen Bild integriert werden: Es besteht eine Dysfunktion des schmerzmodulierenden Systems auf ZNS-Ebene (51). Auch für andere sensorische Reize (z. B. für Lärm und für unangenehme Gerüche) besteht eine erhöhte Sensibilität (52, 53). Cook et al. (54) konnten eine eingeschränkte Aktivierung des periaquäduktalen Grau (PAG) im Hirnstamm zeigen, das Ausgangspunkt des deszendierend-hemmenden Schmerzsystems ist (vgl. 55). Eine dysfunktionale «Top-Down-Regulation» infolge einer weitgehend fehlenden Aktivierung aller an der Stressverarbeitung beteiligten Hirnareale und des deszendierend-hemmenden Schmerzsystems wurde bei Patienten mit FMS im Vergleich zu Gesunden beobachtet (56). Schädigungen im Bereich des Hippokampus, der Amygdalae und des medialen Präfrontalkortex treten durch erhöhte Glukokortikoidspiegel infolge anhaltender Stresssituationen auf (57).

Klinisch äussert sich der Aspekt der zentralen Sensitivierung u.a. in den Symptomen einer Hyperalgesie, Allodynie, Lärm-, Lichtüberempfindlichkeit oder allgemeinen Reizüberempfindlichkeit.

Erhöhte Schmerz vulnerabilität infolge ungünstiger psychosozialer Bedingungen in der Kindheit

Eine Metaanalyse zum Zusammenhang von belasteter Kindheit und dem späteren Auftreten verschiedener funktioneller Syndrome kommt für Fibromyalgie zu einer 2,5-fach, für multilokulären Schmerz zu einer 3,4-fach erhöhten Vulnerabilität (58). Zahlreiche Studien belegen, dass ein erheblicher Teil der FMS-Patienten in der Kindheit einem Familienklima ausgesetzt war, das von körperlicher Gewalterfahrung und emotionaler Vernachlässigung geprägt war (59-63). Auch Daten der prospektiven britischen Kohortenstudie von 1958 (N > 17000), belegen eine erhöhte Vulnerabilität für die spätere Entwicklung eines multilokulären Schmerzsyndroms aufgrund früher Stresserfah-



rungen (64, 65).

Studien bei Kindern und Jugendlichen mit Fibromyalgie-Syndrom erbrachten, dass sie – auch im Vergleich zu anderen chronisch kranken Altersgenossen – bei Gleichaltrigen sozial schlechter integriert sind und – ebenso wie ihre Eltern – signifikant erhöhte Werte für Angst und Depression aufweisen. Auch litten gehäuft die Eltern unter chronischen Schmerzen (66 - 68).

Prof. Dr. med. Ulrich T. Egle¹

PD Dr. med. Niklaus Egloff²

Dr. med. Christian Seeher¹

Prof. Dr. med. Katja Cattapan^{1,3}

¹ Psychiatrische Klinik Sanatorium Kilchberg/ZH

² Kompetenzbereich Psychosomatische Medizin, Inselspital Bern

³ Psychiatrische Univ.-Klinik Bern



Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Ulrich T. Egle

Senior Consultant Schmerz und Psychosomatik

Psychiatrische Klinik Sanatorium Kilchberg

Alte Landstrasse 70, 8802 Kilchberg

UlrichT.Egle@sanatorium-kilchberg.ch

+ **Interessenskonflikt:** Die Autoren haben in Zusammenhang mit diesem Artikel keine Interessenskonflikte deklariert.

+ **Literatur:** am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Copyright bei Aertzeverlag medinfo AG

Take-Home Message

- ◆ Beim Fibromyalgie-Syndrom handelt es sich nicht um eine rheumatologische Erkrankung, sondern um eine Störung der Stressverarbeitung.
- ◆ Aufgabe des Rheumatologen ist der Ausschluss einer immunologischen Erkrankung als Ursache der multilokulären Schmerzsymptomatik.
- ◆ Die Stressverarbeitungsstörung, deren neurobiologische Mechanismen meist schon durch schwierige familiäre Bedingungen in Kindheit und Jugend geprägt wurden, kann sich diagnostisch als Angsterkrankung, posttraumatische Belastungsstörung, Somatisierungsstörung oder als perfektionistischer Persönlichkeitsstil darstellen.